

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N° 69

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Louis, Marie, Marcel DUPOUX

Né le 14 Novembre 1896, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le **26 MARS 1942** 19 ..

ÉTUDE D'UN NOUVEL AGENT
DE CICATRISATION :
L'ALLANTOÏNE

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcleux, 29
1942

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat: **DUPOUX.**

Prénoms: **Louis, Marie, Marcel.**

Date de la soutenance:

Numéro d'ordre:

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

DUPOUX (Louis, Marie, Marcel) —
Etude d'un nouvel agent de
cicatrisation l'allantoïne. —
Paris, Imp. R. Foulon, 1942,
in-8°, 68 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris
1942, N°)

DUPOUX (Louis, Marie, Marcel) —
Etude d'un nouvel agent de
cicatrisation l'allantoïne. —
Paris, Imp. R. Foulon, 1942,
in-8°, 68 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris
1942, N°)

DUPOUX (Louis, Marie, Marcel) —
Etude d'un nouvel agent de
cicatrisation l'allantoïne. —
Paris, Imp. R. Foulon, 1942,
in-8°, 68 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris
1942, N°)

DUPOUX (Louis, Marie, Marcel) —
Etude d'un nouvel agent de
cicatrisation l'allantoïne. —
Paris, Imp. R. Foulon, 1942,
in-8°, 68 p.

(Thèse Médec. (Et.), Paris
1942, N°)

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

par

Louis, Marie, Marcel DUPOUX

Né le 14 Novembre 1896, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

ÉTUDE D'UN NOUVEL AGENT
DE CICATRISATION :
L'ALLANTOÏNE

Président : M. GOUGEROT, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcleux, 29
1942



LE DOYEN BAUDOUIN

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	LEVY-VALENSI.
Pathologie expérimentale comparée	Henri BENARD.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	CHIRAY.
Clinique médicale	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P.-VALLERY-RADOT.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	CATHALA.
Clinique des maladies des enfants	Robert DEBRE.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
Clinique chirurgicale	CADENAT.
	GOSSET.
	LENORMANT.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTER.
Clinique urologique	CHEVASSU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCCQ.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIERS.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.			MM.		
AMELINE	Pathologie chirurgicale.	chirurg.	HAGUENAU	Pathologie médicale.	médic.
BARIETY	Pathologie médicale.	médic.	LACOMME	Obstétrique.	
BERNARD Etienne.	Pathologie médicale.	médic.	LANTUEJOUL	Obstétrique.	
BESANÇON Justin.	Hydrologie.		LAVIER	Parasitologie.	
BONNET	Bactériologie		LELONG	Pathologie médicale.	médic.
BOULIN	Pathologie médicale.	médic.	LEMAIRE	Pathologie expérimentale.	expéri.
BROUET	Pathologie médicale.	médic.	LENEGRE	Pathologie médicale.	médic.
BULLIARD	Histologie.		Mlle J. LEVY	Pharmacologie.	
CACHERA	Pathologie médicale.	médic.	MARCHAL	Pathologie médicale.	médic.
CORDIER	Anatomie.		MENEGAUX	Pathologie chirurgicale.	chirurg.
COSTE	Pathologie médicale.	médic.	MOLLARET	Pathologie médicale.	médic.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.		MOUQUIN	Pathologie médicale.	médic.
DELARUE	Anatomie pathologique.		PATEL	Pathologie chirurgale.	chirurg.
DELAY	Pathologie médicale.	médic.	PETIT-DUTAILLIS	Pathologie chirurgale.	chirurg.
DESGREZ (H.)	Physique.		RENARD	Ophthalmologie.	
DESOILLE	Médecine légale.		RICHET	Physiologie.	
DIGONNET	Obstétrique.		SENEQUE	Pathologie chirurgale.	chirurg.
DOGNON	Physique.		SICARD	Pathologie chirurgale.	chirurg.
FEVRE	Pathologie chirurgale.	chirurg.	SOULIE	Pathologie médicale.	médic.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie chirurgale.	chirurg.	SUREAU	Obstétrique.	
GALLIARD	Parasitologie.		TURPIN	Pathologie médicale.	médic.
GARCIN	Pathologie médicale.	médic.	WILMOTH	Pathologie chirurgale.	chirurg.
Mlle GAUTHIER-					
VILLARS	Anatomie pathologique.	pathol.			
DE GENNES	Pathologie médicale.	médic.			

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.			MM.		
ALGLAVE	Pathologie chirurgale.	chirurg.	HUGUENIN	Anatomie Pathologique.	pathol.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.		LE LORIER	Obstétrique.	
GUENIOT	Obstétrique.		NEVEU-LEMAIRE	Parasitologie.	
HEITZ-BOYER	Pathologie chirurgale.	chirurg.	PIEDELIEVRE ...	Médecine légale.	
			VAUDESCAL	Obstétrique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE		BASSET	
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL ...		de GAUDART	Clinique chirurgi- cale.
CHEVALLIER .		d'ALLAINES .	
LAROCHE Guy	Clinique médicale.	MOULONGUET .	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A LA MEMOIRE DE MON PERE

LE DOCTEUR PAUL DUPOUX

A LA MEMOIRE DE MA MERE
ET DE MES GRANDS-PARENTS

A MA FEMME

A MA FAMILLE

A MES AMIS

A MONSIEUR LE PROFESSEUR H. GOUGEROT

Professeur de clinique des maladies cutanées et syphilitiques
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'Honneur

*Qui m'a fait le très grand hon-
neur d'accepter la présidence de
cette thèse.*

*Hommage de respectueuse re-
connaissance.*

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ L. DE GENNES

Médecin des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

Qui m'a donné tant de témoignage d'intérêt et de bienveillance, et qui m'a prodigué tant d'encouragements. Qu'il veuille bien trouver ici l'expression de ma profonde gratitude et de mon respectueux attachement,

A MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ A. SEZARY

Médecin de l'Hôpital Saint-Louis
Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a accueilli avec la plus grande bienveillance et m'a guidé de ses conseils, hommage de ma respectueuse reconnaissance.

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. GUILLEMOT

Médecin Honoraire des Hôpitaux de Paris
Chevalier de la Légion d'Honneur

*Dont je n'oublierai jamais
l'enseignement si captivant.*

*En témoignage de profonde
reconnaissance pour toutes les
preuves d'intérêt et de sympa-
thie qu'il a bien voulu me don-
ner en tant d'occasions.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR L. DEVRAIGNE

Accoucheur Honoraire des Hôpitaux de Paris
Commandeur de la Légion d'Honneur

*Témoignage de respectueuse
gratitude pour l'accueil qu'il a
bien voulu me réserver dans son
service et pour le bienveillant
intérêt qu'il m'a porté.*

A MONSIEUR LE DOCTEUR S. BLONDIN

Chirurgien des Hôpitaux de Paris

*De la part duquel j'ai été l'ob-
jet d'une bienveillance toute
particulière, témoigne de
toute ma gratitude et de mon
entier dévouement.*

I. — INTRODUCTION

Favoriser, hâter la cicatrisation des plaies, surtout des plaies atones, a été de tout temps le but de nombreuses recherches.

Un des premiers rapports qui nous soient connus, n'est-il pas le papyrus chirurgical d'Edwigo SCHMITT ? On y trouve consignée une discussion sur les principes à suivre, pour le traitement des plaies traumatiques.

Les tentatives faites pour accélérer le processus de la cicatrisation ont été multiples, soit que l'on ait fait appel à des substances chimiques, soit que l'on ait fait intervenir des agents physiques. C'est ainsi que le pouvoir kératinisant des solutions salines a été signalé par le Professeur DELBET qui a obtenu des résultats intéressants avec le chlorure de Magnésium.

D'autre part l'utilisation des diverses radiations, notamment les infra-rouges, a d'heureux effets dans le traitement des plaies atones et plus particulièrement dans celui des brûlures.

On eut recours aussi aux substances embryonnai-

res, aux pommades vitaminées, parmi lesquelles les pommades à base d'huile de foie de morue jouent un rôle de premier plan.

En 1924 le Professeur PAUTRIER introduisait l'usage des pommades à l'insuline pour le traitement des ulcères variqueux; le Professeur NOBL de Vienne, publiait de nombreux cas de guérison par cette méthode.

Puis l'utilisation d'onguents à base d'hormones, notamment d'hormones sexuelles, a permis de traiter avec succès les engelures des extrémités, les dermatoses ménopausiques.

Nous nous proposons d'entreprendre l'étude d'un nouvel agent de cicatrisation l'allantoïne, dérivé de l'acide urique et dont l'activité cytopoïétique nous paraît remarquable. Ses propriétés cicatrisantes nous ont toujours paru constantes dans le traitement des brûlures du deuxième degré, des plaies post-opératoires avec perte de substance, des ulcères variqueux, des escarres, des crevasses du sein.

Nous diviserons notre travail en 5 chapitres :

Dans un premier chapitre nous rappellerons brièvement quelques données anatomo-pathologiques sur le processus de la cicatrisation.

Dans un deuxième chapitre nous exposerons l'histoire de l'allantoïne et les travaux antérieurs dont nous nous sommes inspirés.

Le troisième chapitre traitera plus particulièrement la chimie de l'allantoïne.

Quant au quatrième chapitre il sera consacré à l'étude clinique que nous avons poursuivie, à l'expérimentation que nous avons entreprise pour contrôler l'action de l'allantoïne sur le développement des tumeurs expérimentales du lapin, et aux observations que nous avons recueillies.

Enfin, dans un dernier chapitre, nous exposerons nos conclusions.

CHAPITRE I

DONNEES ANATOMO-PATHOLOGIQUES SUR LA CICATRISATION DES PLAIES

Dans les premières 24 heures qui suivent la production d'une plaie, on peut encore distinguer les divers tissus qui composent son fond et ses bords. Puis ces surfaces deviennent moins distinctes, on note l'épanchement d'un liquide rouge-jaunâtre, mélange de sang et de lymphe.

Au bout de quelques jours la plaie se couvrira d'un tissu de granulations riche en vaisseaux et en cellules embryonnaires.

Mais les éléments cellulaires nécrosés devront être éliminés car une plaie infectée donne du pus, elle ne se cicatrise pas. Sous l'action des leucocytes se produit le phénomène de protéolyse : au contact des polynucléaires les cellules mortifiées sont absorbées, par conséquent éliminées : la plaie sera déblayée des déchets tissulaires.

Il est donc favorable que le pus contienne beau-

coup de leucocytes encore intacts; ceux-ci pourront jouer leur rôle en lysant les débris mortifiés et les microbes.

Lorsque cette détersion est obtenue, la couche granuleuse se constitue.

Le comblement de la plaie, sa fermeture sont sous la dépendance du tissu conjonctif jeune et de l'épiderme.

1°) *REGENERATION CELLULAIRE DU TISSU CONJONCTIF.*

On observe à la surface de ce tissu conjonctif une couche vasculaire, rouge, saignant facilement, luisante. C'est la couche des bourgeons charnus. Le plan le plus superficiel en est constitué par les polynucléaires agglomérés par la fibrine. DELBET et FIESSINGER l'ont appelé « le manteau leucocytaire ».

Ensuite on trouve une zone de tissu conjonctif jeune à la constitution de laquelle concourent des fibroblastes, des histiocytes mobilisés, des leucocytes et des lymphocytes. De nombreux vaisseaux la parcourent, s'écartant de la profondeur vers la surface en éventail et se recourbant en anses à leur extrémité supérieure formant ainsi une véritable nappe vasculaire parallèle à la surface.

Sous cette première couche, se trouve une autre

zone, peu vasculaire formée par du tissu conjonctif en voie de transformation fibreuse, l'examen révèle la présence de fibroblastes, de cellules histiogènes et de rares polynucléaires.

La membrane granuleuse, qui vient d'être décrite, sous l'influence de la marche concentrique de la cicatrisation, se réduit peu à peu : au fur et à mesure que la cicatrisation fait des progrès, il y a, vers son centre, attraction de la peau de voisinage et en un même temps progression concentrique du liseré épidermique.

2°) *REGENERATION CELLULAIRE DU TISSU EPITHELIAL.*

Au pourtour de la surface granuleuse, on voit un liseré blanc-bleuâtre : c'est l'épiderme en formation qui prolifère, glissant vers le centre, tendant par une marche continue à rétrécir le champ couvert par les bourgeons charnus, le processus cicatriciel consistant dans la progression concentrique issue de la peau environnante explique la lenteur de la couverture d'une surface étendue.

Mais on peut constater quelquefois, la présence de centres de néo-formation épithéliales disséminés sur la surface rouge des bourgeons et venant concourir à l'épidermisation en tendant à confluer entre eux et avec la périphérie. La formation de ces ilots peut être

expliquée de deux manières: ou bien il persiste quelques cellules du réseau de Malpighi épargnées et ce sont ces résidus épithéliaux qui sont le point de départ des foyers de néoformation, ou bien ces foyers proviennent du transport, sur la surface de la plaie, de quelques cellules épidermiques détachées de la périphérie.

La vitesse de croissance de l'épidermisation ne dépend pas seulement de la superficie à recouvrir, elle est aussi fonction de l'état local de la plaie, notamment la suppuration, et de l'état général du sujet, du « terrain ».

Aussi a-t-on cherché à identifier les substances capables d'agir sur la croissance conjonctivo-épithéliale; ces substances, auxquelles on a donné le nom de tréphones, se trouvent dans l'extrait de tissu embryonnaire ou dans les extraits d'organe homologue en multiplication active; leur action excitatrice sur les cellules est retardée par la présence dans le sérum d'un facteur inhibiteur d'autant plus grand que le sujet est plus âgé.

Une thérapeutique biologique intéressante devra donc chercher à prévenir ou à combattre les retards apportés à la cicatrisation.

Il est à noter que l'infection est le grand anti-épidermisant : car autour de la plaie se développe une dermo-épidermite.

Bien souvent les antiseptiques ont également leur part de responsabilité en détruisant les cellules jeunes de l'épidermisation.

Enfin dans les ulcères la réparation locale est entravée par la suppuration due à une infection persistante, ou bien encore par l'état défavorable de la nutrition des tissus.

CHAPITRE II

HISTORIQUE DE L'ALLANTOÏNE

L'emploi thérapeutique de l'allantoïne ne date que de quelques années. Jusque là elle n'était guère considérée que comme un produit de déchet, terme ultime de dégradation de l'acide urique chez la plupart des animaux. Elle fut découverte par VAUQUELIN et BUVINA dans l'eau de l'amnios de la vache; SALKOWSKI l'isola de l'urine des vaches et WOHLER de celle des veaux. WICHOWSKI et SALKOWSKI la signalèrent dans l'urine de chien; chez celui-ci l'excrétion augmente après l'ingestion de sulfate d'hydrazine, ainsi que le nota BORISSOW. POHL constata le même phénomène après absorption d'hydroxylamine.

Une augmentation d'allantoïne dans les urines des animaux fut aussi provoquée par l'administration d'acide glyoxylique, d'acide urique, de thymus de veau, de pancréas de bœuf. Chez l'homme, l'allantoïne n'existe qu'en très petite quantité dans l'urine. La proportion est plus forte chez le jeune enfant et dans l'urine de femme enceinte.

L'allantoïne est également présente dans le règne végétal où on la trouve principalement dans les embryons des graines, les rhizomes de *symphytum officinale*, les semences de tabac et *datura*, dans les jeunes pousses de *Platanus orientalis* et d'*Acer Campestre*. Elle existe également dans la betterave à sucre.

MACALISTER en 1912 établissait qu'il avait employé avec succès dans le traitement des ulcères chroniques, l'allantoïne extraite des racines de consoude où elle se trouve dans les proportions de 0,8 à 0,9 %.

Dès 1911 MOLLIARD, étudiant l'utilisation de divers corps azotés par les végétaux supérieurs, a constaté que l'allantoïne favorise particulièrement le développement de ceux-ci. Son expérience, instructive, mérité d'être relatée avec quelques détails :

Il mettait à germer des graines de radis, en cultures aseptiques sur des solutions imbibant de la pierre ponce et contenant des sels reconnus nécessaires au développement de la plante, ainsi que du glucose à la dose de 5 %. A cette solution qui ne contenait pas de substances azotées, il ajoutait, à la dose de 1 %, un des corps azotés mentionnés dans le tableau ci-après :

La lecture de ce tableau montre l'influence des diverses substances étudiées sur le développement des plantes.

On voit ainsi que la sarcine qui est une amino-oxypurine se montre légèrement toxique, que la xan-

Substances. ajoutées à la solution témoin	Poids frais moyen (mg.)	Teneur en H ² O % de substances fraîches	Poids sec moyen (mg.)	Aug. du poids sec moy. par rapport à la plantule	Aug. du poids sec par rapport au lot témoin
Solution témoin	346,2	81,2	64,8	+ 55,3	
Azotate de Sodium	1264,5	91,9	101,3	+ 91,8	+ 36,5
Chlorhydr. d'Ammoniaque	1104	90,3	106,5	+ 97	+ 41,7
Glycocolle	734,8	88,2	86,2	+ 76,7	+ 21,4
Urée	989,4	91,4	84,6	+ 75,1	+ 19,8
Sarcine	479	86,6	63,9	+ 54,4	— 0,9
Xanthine	402,5	82,9	68,5	+ 59	+ 3,7
Théobromine	242,7	86,3	33,2	+ 23,7	— 31,6
Caféine	39,8	76,4	9,4	— 0,1	— 55,4
Urate de Sodium	990,6	88,3	116	+ 106,5	+ 51,2
Allantoïne	906,8	88,1	107,3	+ 97,8	+ 42,5
Hippurate de Na	338,5	83,6	55,5	+ 46	— 9,3

thine, dioxypurine, élève un peu le rendement, alors que la théobromine et la caféïne qui sont des di et triméthylxanthine sont toxiques. Seuls l'acide urique et l'allantoïne donnent un rendement supérieur à l'azotate de sodium et au chlorhydrate d'ammonium.

L'auteur, rappelant que l'on a trouvé de l'allantoïne dans de nombreux organes végétaux, en conclut que ce corps peut être considéré comme une substance de réserve.

En 1935, et au cours des années suivantes, les auteurs américains, notamment ROBINSON, BAER et KAPLAN, montrèrent que l'allantoïne est excrétée dans des proportions assez importantes par les larves d'insectes et leurs travaux furent le point de départ d'une thérapeutique nouvelle. Mais l'emploi des larves vivantes d'insectes ne remonte-t-il pas à l'Antiquité ? Les médecins égyptiens, hindous et arabes connaissaient l'invasion par les larves des plaies infectées et gangréneuses ne cicatrisant pas. Ambroise PARE fut le premier à observer la relation existant entre les larves et l'évolution des plaies. A la bataille de Saint-Quentin, en 1557, il trouva chez certains blessés des plaies vieilles de plusieurs jours, fétides et couvertes de larves. Il eut alors l'idée d'employer pour les pansements des plaies un liquide obtenu en faisant bouillir de jeunes larves dans l'huile de lys et il obtint des résultats favorables.

Au cours des guerres du Premier Empire, LARREY nota les effets favorables des larves vivantes dans les plaies suppurantes. Il était convaincu que ces larves permettaient l'élimination des cellules nécrotiques en les ingérant et partant qu'elles accéléraient la cicatrisation.

Enfin pendant la guerre 1914-1918, nombreux sont les médecins qui ont remarqué que les plaies des blessés laissés plusieurs jours entre les lignes avant de pouvoir être relevés et évacués contenaient des larves et qu'elles guérissaient plus vite que celles des blessés qui avaient pu être évacués rapidement. Et pourtant nous avons présente à la mémoire la mésaventure d'un médecin qui, de son H. O. E. fut renvoyé dans un régiment, par mesure disciplinaire, sur la demande du médecin divisionnaire qui, au cours d'une inspection avait constaté la présence de larves dans les plaies de deux blessés !

Aux Etats-Unis, BAER fut le premier à employer délibérément les larves pour traiter les plaies suppurantes et hâter leur cicatrisation; il nota la rapidité avec laquelle guérissaient les plaies ainsi soignées.

En 1935, au cours d'un long rapport, ROBINSON, émet l'hypothèse que la rapidité de la guérison semble prouver que les larves sont plus que des balayeuses et qu'elles excrètent dans la plaie une substance stimulant le processus de cicatrisation. Il rapporte les nom-

breuses théories imaginées pour expliquer l'action thérapeutique de ces larves et conclut en disant que l'agent actif est l'allantoïne qui est un constituant habituel des excrétions urinaires des animaux inférieurs.

Il la considère comme un produit du métabolisme du noyau cellulaire apparenté à l'acide urique dont il provient naturellement par l'action d'une enzyme appelée uricase.

ROBINSON poursuit son rapport en nous apprenant par quel procédé on parvient à identifier l'allantoïne, à la séparer et à la purifier : plusieurs milliers de larves furent élevées dans des conditions aseptiques; elles furent placées dans des tubes de verre bouchés avec du coton et à moitié remplis de petites billes de verre pour prévenir le trop grand mélange entre elles. Les larves furent légèrement arrosées avec l'eau d'un atomiseur dans le but de faciliter l'excrétion. Les excrétions obtenues furent mises à égoutter dans des récipients pendant 3 à 4 heures, jusqu'à l'obtention d'une quantité suffisante. L'allantoïne fut séparée à partir de 20 cc. de liquide stérile, elle fut préparée à l'état cristallisé, purifiée et finalement identifiée en comparant son point de fusion, le point de fusion du mélange, ses propriétés optiques cristallographiques avec ceux d'un échantillon authentique.

L'action thérapeutique, de l'allantoïne, en employant une solution de 2 gr. 5 pour 500 cc. fut exa-

minée avec soin à l'hôpital municipal Gallinger de Washington, au Mount Alto Hospital, de Washington également avec le Docteur W.-P. SHERLOCK, dans les hôpitaux de Pittsburgh et de New-York. Des compresses de gaze saturées de la solution obtenue furent placées sur des plaies atones. Au bout de quelques jours de traitement de petites zones brillantes avec du tissu granuleux rosâtre, étaient visibles à la surface des plaies et se développaient. L'application semblait stimuler la formation de tissu granuleux localement. Pour une plaie profonde, quand il est nécessaire de provoquer la guérison à partir des surfaces profondes et de limiter la croissance latérale, l'auteur indique qu'on peut appliquer la solution sur une gaze de petites dimensions à la base de la plaie et enduire légèrement les parois avec de la vaseline, qu'on ne doit pas employer de substances chimiques pour le nettoyage de la plaie pendant le traitement; mais qu'avant la première application, celle-ci sera soigneusement lavée à l'aide d'eau stérile.

Le rapport de ROBINSON mentionne plus loin que l'allantoïne ne présente aucun danger, qu'elle n'a ni goût, ni odeur, et quelle ne tache ni la peau, ni les vêtements. Pour l'utiliser une méthode pratique consiste à chauffer un flacon d'eau stérile aux approches du point d'ébullition, à ajouter ensuite l'allantoïne et à chauffer doucement jusqu'à dissolution des cristaux,

sans porter à l'ébullition, car la solution ne peut être mise à l'autoclave ou bouillie sans qu'une modification chimique s'en suive. La quantité de produit employé dans ces expériences était de 2 gr. 5 d'allantoïne pour 500 cc. d'eau. La solution ne doit pas non plus être refroidie dans un réfrigérateur, car l'allantoïne aurait tendance à cristalliser.

En 1936, NORMANN BETHUME de Montréal, étudie l'usage de l'allantoïne dans des affections suppurées pleurales et pulmonaires notamment avec fistules pleuro-cutanées. Il publie les résultats obtenus dans 7 cas en utilisant l'allantoïne en irrigation avec une solution à 0,5 %, secondairement à des applications de larves, et un cas traité avec l'allantoïne seule. Sur ces 8 cas il note 4 guérisons, 1 amélioration permanente, 3 améliorations temporaires suivies de mort.

A Buenos-Ayres, en 1936, TEJERIVA FOTHERINGHAM et J. Uan V. GURRUCHAGA publient à la Société de chirurgie le 17 juin les résultats obtenus avec l'allantoïne « en tant que stimulant de la cicatrisation ».

Ils s'attachent à démontrer, au début de leur rapport, que cette substance est dépourvue de toute toxicité et mentionnent les expériences suivantes : (1)

On pratique, sur un chien de 7 kilos, une injection

(1) Recherches dues au Directeur de l'Institut de Pharmacologie Docteur Enrique Hug.

intraveineuse de 70 cc. d'une solution d'allantoïne à 5 ‰, soit 0,05 par kilo de poids.

Sur un chien de 1 kg. l'injection intraveineuse est de 220 cc. de la même solution, soit 0,10 par kilo de poids.

Ni chez l'un ni chez l'autre de ces deux chiens on ne remarque la moindre altération apparente ni après l'injection. Les deux animaux restent dans une condition parfaite.

Chez deux autres chiens auxquels on injecta, toujours par voie veineuse, la même solution d'allantoïne, à raison de 0 gr. 10 par kilo de poids, l'enregistrement graphique ne montra aucune altération de la respiration ni de la pression artérielle.

Puis les auteurs, poursuivant leur communication, disent qu'ils ont employé l'allantoïne pour le traitement de nombreuses plaies, soit directement en poudre quand il s'agit de plaies de dimensions limitées, soit lorsqu'il s'agit de surfaces étendues en solution suivant cette formule :

Allantoïne : 5 grammes.

Cl Na : 8 grammes.

Eau : 1.000 cc.

Dans ce dernier cas ils laissent dans la plaie et sur les compresses une sonde fine de Nélaton par laquelle on injecte la solution de façon continue ou discontinue.

Les auteurs déclarent que « l'allantoïne s'est toujours montrée efficace en nettoyant rapidement les plaies et en accélérant leur cicatrisation, qu'elle agit comme un stimulant actif du tissu de granulation mais non pas de la néoformation de l'épithélium pour laquelle il faut attribuer une action manifeste à la vitamine A ».

Ils ajoutent que « dans les plaies étendues avec perte de substance, la granulation sous l'influence de l'allantoïne progresse avec une rapidité parfois étonnante : en quelques jours les espaces morts se comblent et les bords de la plaie adhèrent. Fréquemment le tissu granuleux est exubérant, ce qui contraint à cautériser pour favoriser la formation de l'épithélium » et ils concluent en disant que toutes les plaies qui furent traitées par cette méthode dans leur service eurent une évolution simple et rapide, et en soulignant que les échecs enregistrés ne furent pas imputables à l'allantoïne mais au fait qu'on voulait prétendre guérir ainsi un ulcère par artérite ou un ulcère tuberculeux.

Les deux auteurs argentins publient plusieurs cas particulièrement favorables avec reproduction de clichés photographiques.

Sur l'un de ces clichés on voit un évidemment étendu de la région sacrée pour kyste sacro-coccygien. L'os sacré est visible. Le 10 novembre 1935 le traitement

par l'allantoïne en poudre, une application tous les 4 jours, est commencé. 20 jours plus tard, le 1^{er} décembre 1935, on voit sur un deuxième cliché qu'il ne reste qu'une très petite surface à épidermiser.

Autre cas: phlegmon diffus de la cuisse. Vaste incision allant de la base du grand trochanter au condyle externe du fémur. Débridement des lambeaux interne et externe, ainsi que des espaces intermusculaires. Sphacèle du tissu sous-cutané, de l'aponévrose et du tissu cellulaire intermusculaire. Entre le vaste externe et les muscles de la région postérieure on atteint le fémur dans sa portion la plus basse, on place une sonde de Nélaton dans le sillon formé par ces muscles, en contact avec l'os et on instille la solution d'allantoïne le 4 février; 9 jours plus tard, le 13 février, la plaie est en bon état. Le lambeau interne adhère complètement au quadriceps. Le sillon formé par le vaste externe et les muscles postérieurs est presque complètement comblé. Là le tissu granuleux a formé un tunnel pour la sonde qu'il recouvre en majeure partie. Les instillations sont continuées.

Le 19 février la sonde est retirée, on fait des pansements à plat avec l'allantoïne pulvérisée. La granulation est surabondante et on doit faire des cautérisations au nitrate d'argent. Au total 25 jours de traitement ont suffi pour nettoyer et cicatriser cette plaie importante.

En 1937, KAPLAN, de New-York, utilise une solu-

tion d'allantoïne à 0,4 % et obtient dans le traitement des ulcères variqueux des résultats semblables à ceux obtenus avec les vers, d'où l'hypothèse, pour lui aussi, que l'allantoïne est l'agent actif se trouvant dans l'excrétion des vers.

Il note que les effets de l'allantoïne sont entièrement locaux et souligne la rapidité avec laquelle la base nécrotique est convertie en surface granuleuse. Il rapporte trois cas d'ulcères anciens, remontant à 9 ou 10 ans, qu'aucune thérapeutique n'avait améliorée et dont la cicatrisation n'a commencé qu'avec l'emploi de solutions d'allantoïne.

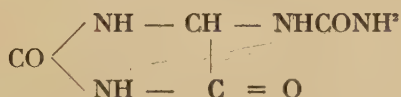
Pour terminer cet exposé historique, signalons qu'en 1938, H.-J. CHU dans *Proceedings of the Soc. for Experimental Biology and medicine*, étudia l'influence de l'allantoïne sur la croissance des cellules épithéliales du poulet et des chondroblastes en culture. Il mentionne d'abord les résultats obtenus par SHIPP et HERTHERINGTON qui constatèrent une stimulation due à l'allantoïne. Quant à l'auteur lui-même, reprenant les expériences en utilisant des cellules épithéliales de la rétine et des chondroblastes (fibroblastes) du cartilage de l'épiphyse d'un fémur d'un embryon de poulet de douze jours, il note que les cultures pures de cellules épithéliales et de chondroblastes sous l'influence de l'allantoïne à des concentrations différentes montrent un léger retard de croissance par rapport aux cellules

témoins, retard proportionnel à la concentration de l'allantoïne. A des dilutions poussées on n'observe ni retard, ni stimulation. Mais l'auteur ajoute que la technique et la source du matériel cellulaire étaient sensiblement différents de ceux employés par SCHIFF et HETHERINGTON.

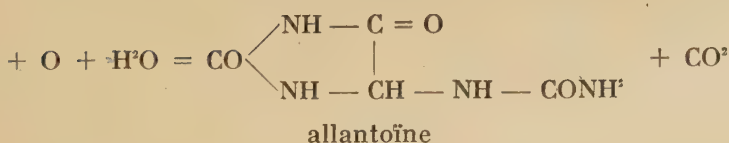
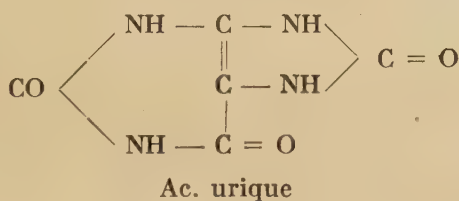
CHAPITRE III

CHIMIE DE L'ALLANTOÏNE

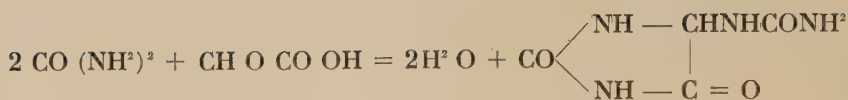
L'allantoïne ou glyoxyldiuréide a pour formule :



qui met en évidence sa parenté avec l'acide urique dont elle dérive par oxydation :



GRIMAUZ en a réalisé la synthèse en condensant à chaud sous pression deux molécules d'urée avec une molécule d'acide glyoxylique :



LIEBIG et WOHLER l'ont obtenue en oxydant à chaud l'acide urique par le peroxyde de plomb en présence d'eau.

SCHLIEGER, de son côté, a réalisé la préparation de l'allantoïne en faisant agir sur l'acide urique un mélange de ferricyanure de potassium et de potasse caustique.

Enfin, on peut obtenir l'allantoïne avec un rendement satisfaisant en oxydant, dans des conditions bien déterminées, l'acide urique par le permanganate en milieu alcalin.

D'autre part, on a réussi à l'extraire en quantité notable de l'urine de vache, après concentration dans le vide à chaud. Par refroidissement l'allantoïne impure cristallise. Pour la purifier, il suffit de la redissoudre dans l'eau chaude en présence de noir animal, puis la solution chaude est filtrée et l'allantoïne, parfaitement pure, cristallise par refroidissement.

L'allantoïne cristallise, de ses solutions aqueuses, en prismes brillants, d'aspect vitreux, appartenant au système clinorhambique. Elle fond, en se décomposant, à 231-232°.

Soluble dans 180 parties d'eau à 22°, elle est beaucoup plus soluble à chaud.

Par ébullition, en présence des alcalis, elle est décomposée en ses éléments constitutants : l'urée et l'acide glyoxylique.

L'eau bouillante l'hydrolyse en urée et acide allanturique, ce qui explique qu'on ne puisse pas stériliser par l'ébullition les solutions d'allantoïne. Ses solutions sont neutres aux indicateurs colorés.

Un certain nombre de réactions colorées permet de caractériser l'allantoïne :

AGUHLON et THOMAS ont montré qu'à 100°, en présence d'acide chromique se développe une coloration verte due à l'oxydation de l'allantoïne. Faisant agir sur ce corps du phénol et un peu d'hypochlorite alcalin, ces mêmes auteurs ont obtenu une teinte verdâtre.

Traitée par l'acide chlorhydrique fumant en présence de méthylfurfural, l'allantoïne développe une coloration bleue d'après FLUTON et WIEKS.

Elle réduit à chaud la liqueur de Fehling.

Enfin, elle précipite par l'acétate de mercure en présence d'acétate de sodium. Cette réaction est d'ailleurs mise à profit pour son dosage dans l'urine.

CHAPITRE IV

ETUDE CLINIQUE ET OBSERVATIONS

Nous avons expérimenté l'allantoïne obtenue par synthèse et incorporée à une pâte non grasse, ce véhicule s'étant révélé, à l'expérience, le meilleur. Nous en avons étudié les effets plus particulièrement dans le traitement de plaies ayant peu de tendances à se cicatriser, notamment les plaies atones siégeant sur des membres variqueux, dont le fond est pseudo-membraneux et d'aspect grisâtre; dans le traitement des escarres, des brûlures, des plaies post-opératoires qui tendent à se cicatriser, soit que l'intervention ait porté sur un milieu infecté et qu'il ait été impossible de pratiquer une réunion par première intention, soit qu'il s'agisse d'une plaie en tissu mal vascularisé, telles les plaies siégeant sur un moignon d'amputation.

Enfin, nous l'avons également utilisée pour prévenir ou pour traiter les crevasses du sein pendant la période d'allaitement.

Nous procédons toujours de la façon suivante :

nous nettoyons soigneusement la plaie à l'aide de sérum physiologique, ou d'eau bouillie, ou encore d'éther, ces liquides ayant l'avantage de n'avoir aucune action nocive sur les bourgeons charnus. Puis nous faisons une application de la pâte à l'allantoïne tous les jours ou tous les deux jours suivant les cas, et nous recouvrons d'un pansement protecteur. Du troisième au cinquième jour du traitement on voit toujours le fond de la plaie se couvrir de granulations rose vif.

Dans certains cas, quand le pansement est renouvelé tous les jours, il nous est arrivé de constater que les bourgeons charnus augmentent très rapidement de volume gagnant de vitesse le processus d'épidermisation périphérique. Il faut alors interrompre provisoirement les applications d'allantoïne, nitrater pour égaliser la plaie, puis reprendre les pansements pour obtenir une cicatrisation régulière et progressive.

L'excipient que nous avons choisi est constitué par un savon facilement soluble à l'eau, ce qui permet de renouveler les pansements sans traumatiser les bourgeons charnus en voie de formation, ce qui a une grande importance, ces bourgeons extrêmement fragiles étant les agents effectifs de la cicatrisation.

Au cours de notre expérimentation, en constatant le réel pouvoir de bourgeonnement des solutions d'allantoïne, nous nous sommes demandé si cette substan-

ce n'est pas capable d'exercer une action sur le développement des tumeurs. N'ayant trouvé dans la littérature aucune expérience tentée sur ce sujet, nous avons prié le Docteur NYKA, de l'Institut du Radium, de bien vouloir expérimenter avec nous l'action de l'allantoïne sur le développement des tumeurs expérimentales du lapin: pour cela nous avons préparé des solutions à 5 % d'allantoïne dans du sérum physiologique. Ces solutions mises en ampoules ont été tyndallisées à 50° pour en assurer la stérilité. Celle-ci a été contrôlée par ensemencement.

Nous avons, pendant huit jours, injecté la veine marginale d'un lapin porteur d'une tumeur, 5 cc. de solution pro die. Nous n'avons constaté aucune modification dans l'évolution de la tumeur et l'animal s'est comporté comme les témoins cancéreux.

Une autre expérience a été faite en injectant la solution au voisinage de la tumeur. Il n'y eut aucune influence sur la marche du processus. L'animal a succombé dans les délais normaux.

On peut donc en conclure que l'allantoïne ne peut en aucune façon influencer le développement d'une cellule cancéreuse.

OBSERVATIONS

1° BRULURES

Voici d'abord trois observations concernant des brûlures.

Nous eûmes l'occasion de les recueillir au cours de l'année 1940 à l'hôpital D. de la M. où nous nous trouvions mobilisé.

Quelle que soit l'étendue et le degré de la brûlure, nous préparons de la façon suivante la région atteinte: on enlève à l'aide de ciseaux et de pinces les lambeaux d'épiderme et on ouvre les phlyctènes dont on excise la pellicule épidermique. Puis on lave soigneusement la plaie à l'aide de sérum physiologique, on laisse sécher, et on applique une couche épaisse de pâte à l'allantoïne, en ayant soin qu'elle déborde franchement les bords de la brûlure.

OBSERVATION N° 1.

Capitaine Le M..., 52 ans.

A la suite d'une chute sur un poêle, se brûle l'avant-bras. Ne se présente à la visite que trois jours après, le 3 mars 1940. Nous constatons, au niveau de la face an-

téro-interne de l'avant-bras droit, une brûlure du deuxième degré, longue de 22 centimètres et large de 5 à 6 centimètres. Le pansement qui avait été fait à l'aide d'un corps gras est souillé par une sérosité abondante. La plaie présente, dans sa partie centrale, deux points de suppuration.

Donc, le 3 mars, la plaie est lavée avec du sérum physiologique, les lambeaux de phlyctènes sont enlevés, le pourtour est nettoyé à l'éther. Puis une première application de pâte à l'allantoïne est faite.

Au bout de vingt-quatre heures le pansement est ouvert, on constate que la suppuration a cessé. La plaie a un aspect net, de couleur rose vif.

Après nettoyage avec du sérum physiologique et de retenir on applique de nouveau la pâte à l'allantoïne.

Pendant cinq jours, le pansement est ainsi renouvelé quotidiennement. Chaque jour on constate un rétrécissement de la plaie dans sa longueur et dans sa largeur ; le bourgeonnement est général.

Dès le sixième jour, l'épidermisation commence à s'effectuer très nettement, on ne fait plus dès lors le pansement que tous les deux jours.

Enfin, onze jours après le début du traitement, soit le 15 mars, la cicatrisation est complète, tout pansement est alors supprimé. L'épiderme est absolument lisse sans aucun bourrelet à la périphérie.

OBSERVATION N° 2.

V. M., infirmier, 2^e classe, 32 ans.

Est hospitalisé, avril 1940, pour brûlure du cou-de-

pied gauche par de l'eau bouillante. L'accident remonte à 48 heures.

A l'examen, brûlure du deuxième degré de forme ovale, 6 cm. sur 4 cm. Nettoyage minutieux de la plaie. Ablation des lambeaux de phlyctènes qui l'entourent encore. Application de pâte à l'allantoïne. Pansements quotidiens pendant cinq jours, puis tous les deux jours dès que l'épidermisation commence, c'est-à-dire le sixième jour. Le renouvellement des pansements est indolore.

Le treizième jour, la cicatrisation est complète; l'épiderme est lisse. Le blessé est guéri.

OBSERVATION N° 3.

G. G..., infirmier, 40 ans. — avril 1940.

Brûlure du deuxième degré, intéressant le mollet gauche. Nous voyons le blessé dix heures environ après l'accident.

Les dimensions de la plaie sont de 11 cm. sur 5 cm.

Ouverture des phlyctènes et excision des lambeaux. Nettoyage soigneux avec du sérum physiologique.

Première application de pâte à l'allantoïne. Le surlendemain, à l'ouverture du pansement, on constate en bordure de la plaie une légère zone de cicatrisation, le centre bourgeonne franchement. Pas de suppuration. Le pansement est renouvelé tous les deux jours.

Le douzième jour, la cicatrisation est complète.

La peau est souple, non adhérente, non épaisse, elle est légèrement rosée.

2°) ULCÈRES VARIQUEUX

Nous avons traité un certain nombre d'ulcères variqueux. Ceux-ci sont par excellence le type de la plaie atone, sanieuse dont le fond est pseudo-membraneux; leur évolution est chronique, ils sont d'une ténacité désespérante. Leur atonie semble due à l'absence ou à la destruction des bourgeons charnus.

Nous avons obtenu avec l'allantoïne une cicatrisation assez lente, mais nous avons toujours observé un bourgeonnement rapide de la plaie du troisième au cinquième jour de traitement en général. La douleur s'atténue; le suintement diminue progressivement, les bords de l'ulcération d'irréguliers et congestionnés s'aplanissent et se rétrécissent.

De plus nous avons noté, lorsque les ulcères siègent sur un membre œdématisé et de consistance dure, l'écoulement abondant du liquide d'œdème sous l'influence du traitement, d'où la diminution rapide de l'œdème et le retour pour la jambe à des dimensions normales.

Avant d'appliquer la pâte à l'allantoïne nous commençons toujours par bien nettoyer et déterger la plaie et les téguments avoisinants, pendant quelques jours, en utilisant soit la crème de Dalibour, soit de la pom-

made à l'ichtyol. Au besoin nous employons une vaseline salicylée à 5 % dans le cas où il est nécessaire de faire tomber quelques croûtes recouvrant en partie la surface de l'ulcère.

Lorsque l'ulcère est bien détergé, nous faisons des applications quotidiennes de pâte à l'allantoïne, en ayant soin que celle-ci déborde largement sur les téguments environnants. Les observations qui suivent ont été recueillies à l'Hôpital Saint-Louis dans le service du Professeur SEZARY grâce à son extrême bienveillance, tant dans les salles qu'à la consultation des varices dépendant de ce service.

OBSERVATION N° 4.

V... Marthe, 37 ans, ouvreuse, malade suivie à la consultation des varices.

Depuis mars 1941, exulcération de la région de la malléole externe gauche, avec varices très développées le long de la saphène interne.

En avril a été traitée par le nitrate d'argent et la crème de Dalibour. En même temps injections sclérosantes de Lugol.

Le 9 juin, la crème de Dalibour est remplacée par la pommade au collargol. Pas de résultats satisfaisants.

Le 23 juin, reprise de la crème de Dalibour. Injections sclérosantes de Salicylate de soude à 20 %.

Le 21 juillet l'ulcération, bien que légèrement bourgeonnante, n'a pas fait de progrès depuis trois mois; elle

suppure légèrement: le pus est verdâtre, épais, adhérent.

Cette ulcération de forme presque triangulaire a quatre centimètres de haut sur trois centimètres de large, elle siège sur une zone inflammatoire avec eczéma qui l'entoure sur une largeur de quatre centimètres environ. Le fond même de l'ulcération présente de très rares bourgeons d'un rose très pâle. Le pied et la jambe sont œdématiés. Pour la première fois, à cette date du 21 juillet, on fait l'application d'une pâte à l'allantoïne. Les pansements sont renouvelés quotidiennement. Le 28 juillet nous constatons que la suppuration a diminué, elle n'a plus la couleur verdâtre notée précédemment. Au centre de l'ulcération se forme une croûte très mince et grisâtre. A la périphérie on note un début d'épidermisation très discret.

Le 4 août la suppuration a cessé. La croûte très mince qui occupait le centre de l'exulcération a disparu. La surface de celle-ci est rouge elle commence à bourgeonner franchement.

Le 15 septembre l'ulcération est fermée.

Le 6 octobre, la zone inflammatoire et eczématisée, qui entourait la plaie, a fait place à un épiderme légèrement rose n'ayant plus de caractère inflammatoire ni de lésions d'eczéma. Diminution de l'œdème de la jambe.

OBSERVATION N° 5.

C... René, 39 ans, ébéniste, salle Quinquaud, lit 13.

Entre à l'hôpital le 17 juillet 1941 pour une ulcération de la jambe gauche.

Il y a trois ans, la suite de plaies du pied gauche provoquées par les chaussures, ce malade a fait une phlébite du mollet. Depuis cette période, il présente des troubles vaso-moteurs assez accentués avec coloration violette du pied et de la jambe et gonflement marqué le soir.

L'ulcère actuel a apparu il y a deux mois et demi environ à la suite d'une légère excoriation provoquée par le port d'une botte de caoutchouc et grattée par le malade. La petite plaie s'est infectée et ne s'est jamais refermée depuis.

Le malade s'est traité lui-même avec l'eau Précieuse une pâte à l'allantoïne.

Dépensier depuis une huitaine de jours. Auparavant, il se faisait de simples pansements secs.

Le 18 juillet, nous constatons une ulcération de forme ovale ayant 4 centimètres dans son plus grand diamètre. Elle siège à la face antérieure de la jambe gauche dans la région sus-malléolaire. Son fond est rougeâtre mais sans bourgeons charnus. Pas de suppuration. Nous appliquons

Le 20 juillet on constate que le fond de l'ulcération bourgeonne, on doit toucher celle-ci au crayon de nitrate d'argent.

Le pansement est renouvelé tous les deux jours.

Le 7 août une légère épidermisation recouvre la surface de la plaie mais il y a un peu de rétention purulente. On doit faire sauter cet épiderme pour débrider et « mettre à plat ». Nouvelles applications d'allantoïne.

Le 17 août, la plaie est entièrement cicatrisée.

OBSERVATION N° 6.

Le G... Catherine, 47 ans, ouvrière. Malade suivie à la consultation des varices.

Varices depuis 20 ans. Cicatrice d'ulcère au niveau de la malléole externe droite.

Depuis un an ulcère à la jambe gauche; traité par les rayons X (12 séances) et par application de pâtes à l'huile de foie de morue et de flétan. La cicatrisation presque complète avait été obtenue quand le traitement ayant été modifié, tout est remis en question, l'ulcération se reforme.

La malade vient alors à la consultation des varices le 25 mai 1941, on lui fait du Lugol intra-veineux et localement des applications de pommade au Collargol. La pommade au Collargol doit être supprimée en juillet, la malade se plaignant de sensation de brûlure et aucun début de cicatrisation n'ayant été obtenu. De nouvelles applications de pâte à l'huile de foie de morue et de flétan n'ont pas eu de meilleurs résultats. Nous voyons la malade le 4 août. Nous constatons dans la région de la malléole externe de la jambe gauche une ulcération de forme irrégulière, creusée, de la dimension d'une pièce de cinq francs; les bords épaissis sont taillés à pic; le fond est de couleur grisâtre et suppure légèrement; tout autour de l'ulcération on note une zone inflammatoire rouge violacée. Douleurs assez violentes. Premières application de pâte à l'allantoïne le 4 août. Le 11 août, la suppuration a disparu, le fond de l'ulcération n'est plus grisâtre mais franchement rouge.

Le 18 août, la surface de l'ulcération a diminué et elle est recouverte de bourgeons charnus très rouges.

La zone inflammatoire intéressant la périphérie de l'ulcération a disparu. La malade n'éprouve plus aucune sensation douloureuse.

Le 30 septembre, l'ulcère est comblé et cicatrisé sauf en un point dont la surface est celle d'un petit pois.

Nous revoyons la malade le 24 novembre, l'ulcère est toujours bien cicatrisé, toute la zone périphérique n'a plus de caractère inflammatoire, elle est de couleur rose.

OBSERVATION N° 7.

M... Léon, 62 ans, imprimeur. Salle Quinquaud, lit 9.

Entre dans le service pour ulcère de jambe.

Début, il y a cinq ans, à la suite d'une plaie par contusion au niveau d'une varice. Cette plaie a subi des alternatives d'amélioration et de récurrence, sans jamais se cicatriser complètement.

Actuellement, on constate à un travers de main au-dessus de la région malléolaire de la jambe gauche, deux ulcérations volumineuses, faisant presque le tour de la jambe, l'une siégeant sur la face antérieure, dont les dimensions sont de 14 cm. sur 10 cm., l'autre sur la face postérieure, mesurant 6 cm. sur 4 cm.

Au-dessus de l'ulcération de la face antérieure, on note une troisième ulcération de dimensions plus réduites: 3 cm. sur 1 cm. 5.

Les bords de ces ulcérations sont découpés, polycycliques et taillés à pic. Le fond est de couleur jaune

orangé et suppure. Pas de tendance à bourgeonner. Tout autour les tissus sont infiltrés et violacés.

Du 30 juillet au 5 août 1941, application de poudre de Septoplix, ce qui a pour résultat de bien faire déterger les ulcérations.

Le 6 août, première application de pâte à l'allantoïne. Pansements tous les jours.

Le 13 août, la plus petite ulcération est complètement cicatrisée.

Quant aux deux autres ulcérations on voit à leur surface un bourgeonnement important rose-vif.

A partir du 20 août, les pansements ne sont renouvelés que tous les deux jours.

Le 20 septembre l'ulcération de la face postérieure est cicatrisée, la peau à ce niveau est souple et rose.

Les dimensions de l'ulcération de la face antérieure ont nettement diminué; elles ne sont plus que de 8 cm. sur 4 cm. mais la suppuration nécessite de nouveau l'emploi de l'Exoseptoplix.

OBSERVATION N° 8.

F... Françoise, 40 ans, coiffeuse. Malade suivie à la consultation des varices.

Ulcère siégeant sur la malléole interne de la jambe gauche, survenu spontanément, il y a six mois, sans coup ni écorchure. On constate une zone rouge violacée au centre de laquelle se trouve une petite ulcération des dimensions d'une pièce de deux francs en partie recou-

verte par de petites croûtes. Aucune tendance à la cicatrisation. Palpation douloureuse.

Grosses varices du mollet et de la cuisse, les varices se sont développées à la suite d'une maternité à l'âge de 18 ans.

Le 13 octobre 1941, nous faisons appliquer une pommade à l'acide salicylique pour décaper.

Le 20 octobre, première application de pâte à l'allantoïne.

Le 27 octobre, la zone qui entourait l'ulcération n'a plus son aspect violacé. L'ulcération elle-même est cicatrisée.

OBSERVATION N° 9.

B... Solange, 39 ans, employée.

Sur la malléole interne de la jambe droite, petite plaie ovale de 3 cm. sur 2 cm., survenue à la suite d'un coup de pied. Aucune tendance à la cicatrisation; la plaie tend plutôt à s'étendre. Tout autour de celle-ci, la peau a un aspect croûteux et rougeâtre: œdème de la jambe jusqu'au tiers supérieur.

Gros cordons variqueux développés sur le trajet de la saphène interne.

Depuis quinze jours, suppuration de la plaie. La malade a eu des applications d'Innotyol, de vaseline, puis de pansements humides, sans résultats. Elle vient à la consultation le 29 septembre 1941, où nous l'examinons et lui faisons appliquer une pâte à l'allantoïne. Pansements quotidiens.

Le 13 octobre, la peau n'a plus son aspect croûteux, elle est rose et lisse. La petite ulcération est cicatrisée presque entièrement.

Le 8 novembre l'épidermisation est complète. La peau est rosée et souple. Plus d'œdème de la jambe.

OBSERVATION N° 10.

B... Fernande, 43 ans, Sans profession.

A l'occasion d'une quatrième grossesse, varices et phlébite double.

Nous voyons la malade le 17 novembre 1941. A la face interne de la jambe gauche, à trois travers de doigt au-dessus de la malléole on constate une plaie de 3 cm. sur 2 cm. recouverte d'une croûte. La jambe présente un œdème très dur jusqu'à l'union du tiers moyen et du tiers supérieur.

Pendant cinq jours, application de vaseline salicylée à 5 %. Les croûtes étant tombées, application de pâte à l'allantoïne le 24 novembre.

Le 8 décembre, cicatrisation complète, la peau est violacée, mais souple. L'œdème a considérablement diminué.

OBSERVATION N° 11.

C... Emilie, 52 ans. Concierge.

Depuis treize mois, sur la malléole interne de la jambe droite, ulcère dont les dimensions sont celles d'une pièce de 5 francs. Les bords en sont anfractueux, le fond est

saigneux, suppuration verdâtre et épaisse. Gros œdème du pied et de la jambe.

Le 6 novembre 1941 application de crème de Dalibour.

Le 13 novembre première application de pâtre à l'alloïdine.

Le 24 novembre, l'ulcération est détergée.

Le 2 décembre, la surface se recouvre de bourgeons bien rouges.

Le 8 décembre, l'ulcère a diminué d'un centimètre. Il y a un écoulement abondant du liquide d'œdème. L'écoulement de ce liquide a provoqué, par irritation, de petites ulcérations tout autour de l'ulcère.

Le 22 décembre, l'ulcération principale continue à rétrécir. Les petites ulcérations qui s'étaient développées sous l'influence du liquide d'œdème sont cicatrisées. La jambe a diminué de volume.

Le 5 janvier 1942, très gros progrès. Il n'y a plus d'écoulement du liquide d'œdème, la jambe a repris son volume normal, elle n'est plus dure. L'ulcération se comble de plus en plus.

OBSERVATION N° 12.

L... Suzanne. Sans profession.

Le 3 novembre 1941, on note sur la malléole interne de la jambe gauche une ulcération à demi recouverte d'une croûte, de la taille d'une pièce de cinq francs. Jambe œdématiée et violacée jusqu'à l'union du tiers moyen et du tiers inférieur. Autour de l'ulcération la peau est eczématisée.

Nous faisons faire des pansements à l'aide de vaseline salicylée à 5 %.

Le 10 novembre, première application de pâte à l'alloïdine.

Le 17 novembre, l'ulcération est recouverte de bourgeons charnus, mais elle suinte légèrement. A la périphérie la peau n'a plus son aspect eczématisé.

Le 8 décembre, toute la surface de l'ulcération est franchement bourgeonnante. A la périphérie quelques petites cloques laissent s'écouler un peu de liquide d'œdème; celui-ci cause un peu d'irritation.

Nous conseillons à la malade de refaire un deuxième pansement le soir.

Le 5 janvier 1942, l'ulcération, toujours très bourgeonnante, se comble. Le liquide d'œdème continue à suinter, mais la jambe a diminué de volume très nettement.

3°) PLAIES CHIRURGICALES

Nous avons noté l'action de l'allantoïne sur les plaies post-opératoires qui tardent à se cicatriser, que ce soient des plaies siégeant au niveau d'un moignon d'amputation avec des tissus mal vascularisés, ou bien qu'il s'agisse d'un milieu infecté avec impossibilité de pratiquer une réunion par première intention, ou encore d'une suppuration ayant nécessité le débridement de la plaie.

Les observations suivantes ont été prises à l'Hôpital Saint-Louis, grâce à la bienveillance du Docteur BLONDIN qui a bien voulu nous autoriser à expérimenter l'allantoïne sur plusieurs malades du service.

OBSERVATION N° 13.

D... B., 30 ans. Salle Lecène. Lit 27.

Malade entré le 26 mai 1941 pour fracture de la rotule avec petite excoriation cutanée.

Cerclage de la rotule le 31 mai. A l'ablation des crins, on constate une suppuration sous-cutanée sous réaction articulaire, nécessitant un débridement de la plaie. Cette suppuration dure jusqu'au 20 juillet environ. Le 25 juillet, nous constatons au niveau du genou gauche, une plaie en demi-cercle, longue de 22 centimètres et large de 2 centimètres. Pas de bourgeonnement, pas de ten-

dance à la cicatrisation. A chaque pansement la plaie saigne.

A cette date, application de pâte à l'allantoïne. Pansement renouvelé tous les deux jours. Pour la première fois la plaie ne saigne pas lorsqu'on enlève le pansement. Le 2 août, la surface de la plaie est rouge vif et bourgeonne franchement.

Entre le 2 et le 18 août, le bourgeonnement est toujours très actif, la plaie a diminué de 2 centimètres sur sa longueur et de 1 centimètre sur sa largeur.

Le 25 août, le malade quitte le service cicatrisé et nous le perdons de vue.

OBSERVATION N° 14.

Mme S..., 64 ans. Lit 19.

Le 25 juin, amputation de la jambe droite au tiers supérieur pour tumeur blanche fistulisée du cou-de-pied. Crins de rapprochement sur un gros drain.

Suppuration au niveau des drains, écartement des lèvres de la plaie. Celle-ci demeure atone, sans aucun bourgeonnement, on la saupoudre avec l'Exoseptoplix.

Le 2 août, application de pâte à l'allantoïne sur la plaie dont la surface est d'environ 7 centimètres sur 4 centimètres.

Pansements tous les deux jours.

Le sixième jour, la plaie commence à bourgeonner.

Le 5 septembre, la plaie est fermée, sauf en un point où subsiste une petite zone bourgeonnante de la dimension d'une pièce de cinquante centimes.

La malade quitte le service le 7 septembre.

4°) ESCARRES

L'apparition d'escarres au cours du décubitus acutus constitue une complication sérieuse de l'affection qui l'engendre. Il est également fréquent de les observer chez des malades dont l'état nécessite un séjour prolongé au lit, chez des vieillards prédisposés par un terrain déficient.

Là encore, l'action de l'allantoïne nous a paru incontestable. Nous l'appliquons après lavage de l'escarre avec du sérum physiologique ou avec de la liqueur de Dakin.

OBSERVATION N° 15.

R... Gaëtan, 47 ans, Couvreur.

Malade atteint d'une fracture du rachis à la suite d'une chute du deuxième étage le 11 août 1941. Plâtré le 18 août en attitude de réduction (BOHLER).

Le 10 septembre 1941, un écoulement de pus sous le plâtre nécessite l'ablation de celui-ci, on constate alors l'existence d'escarres :

1° sur l'omoplate droite, escarre de forme ronde, ayant 1 centimètre de diamètre;

2° au niveau des vertèbres dorsales, une autre escarre de 9 cm. sur 3 cm.;

3° dans la région dorso-lombaire, escarre de 14 cm. sur 5 cm.;

4° dans la région coccygienne escarre de forme ovale ayant 1 cm. sur 0 cm. 05.

Du 10 au 14 septembre, applications de pommade à base d'huile de foie de morue: pas de modification.

Le 14 septembre, application de pâte à l'allantoïne.

Le 17 septembre les escarres commencent à bien se déteger, on constate l'élimination de tissus nécrosés.

Le 25 septembre, l'escarre de l'omoplate droite et celle de la région coccygienne sont cicatrisées.

Le 6 octobre, les dimensions de l'escarre siégeant au niveau des vertèbres dorsales sont réduites à 4 cm. sur un demi centimètre; celles de l'escarre de la région dorso-lombaire à 10 cm. sur 2 cm. et demi.

Le 12 octobre, l'escarre de la région dorsale est cicatrisée.

Le 16 octobre, l'escarre de la région dorso-lombaire est également cicatrisée.

Au niveau des escarres cicatrisées la peau est souple et légèrement rosée.

OBSERVATION N° 16.

M... Emilie, 65 ans.

Chez cette malade atteinte d'une fracture du fémur et alitée depuis trois semaines, l'examen montre au niveau de la région sacrée une escarre de forme arrondie, dont le diamètre est de 5 à 6 centimètres.

Lavage de l'escarre à l'aide du liquide de Dakin.

Applications quotidiennes de pâte à l'allantoïne. Diminution régulière de la plaie.

Cicatrisation complète au bout de quatorze jours.

5°) CREVASSES DU SEIN

Les crevasses du sein constituent un danger pour l'allaitement du nourrisson et une source de complication pour la mère (lymphangite, abcès), car elles ouvrent une porte à l'infection. Les prévenir ou bien, quand elles sont constituées, en obtenir la cicatrisation aussi rapide que possible, c'est ce que l'allantoïne permet d'obtenir en accélérant la cicatrisation des tissus.

Nous opérons de la façon suivante: avant l'application de l'allantoïne, nettoyage minutieux de la région crevassée à l'aide d'eau bouillie ou de sérum physiologique. Application de la pâte sur toute la région intéressée, recouvrir d'une gaze stérilisée. Au besoin suppression de l'allaitement pendant vingt-quatre heures (dégorger les seins par expression manuelle si nécessaire).

Voici quelques observations que nous avons pu recueillir à la Maternité de l'Hôpital Saint-Louis dans le service du Docteur DEVRAIGNE.

OBSERVATION N° 17.

R... Alice, 32 ans. Salle Boissard. Lit 25, 2° pare.

Apparition, trois jours après l'accouchement, de crevasses aux deux seins. Application de pâte à l'allantoïne

le 21 février 1941. Dès le lendemain, le 22 février, les crevasses sont fermées. Les bouts des seins ont repris toute leur souplesse.

OBSERVATION N° 18.

G... Marguerite, 25 ans. Salle Boissard. Lit 21, 2^e pare.

Le cinquième jour de l'allaitement on constate des crevasses aux deux seins le 22 février 1941. Application d'allantoïne. Le 23 la crevasse du sein droit est fermée, celle du sein gauche est très améliorée; dès le 24 la guérison est complète.

OBSERVATION N° 19.

S... Georgette, 34 ans. Salle Boissard, 1^{re} pare.

Crevasse du sein gauche au quatrième jour de l'allaitement. Application de la pâte. Guérison complète en quarante-huit heures.

OBSERVATION N° 20.

K... Amélie, 26 ans. Salle Boissard. 3^e pare.

Crevasses des deux seins au cinquième jour de l'allaitement. Application de la pâte à l'allantoïne. Dès le lendemain les crevasses sont fermées.

CONCLUSIONS

L'allantoïne est une substance que l'on rencontre tant dans le règne animal que dans le règne végétal. Elle est facilement obtenue synthétiquement par oxydation de l'acide urique suivant divers procédés.

L'étude que nous venons de faire est riche en documents prouvant son efficacité comme agent de cicatrisation et montrant ses avantages que nous pouvons ainsi résumer :

1° Le fait fondamental caractérisant l'action de l'allantoïne, après désinfection de la plaie, est son influence sur le développement du tissu conjonctif de néoformation, favorisant ainsi la régénération tissulaire.

Appliquée sur une plaie atone, elle provoque, en général du troisième au cinquième jour du traitement, un bourgeonnement quelquefois assez intense pour qu'on soit obligé d'espacer les pansements et de nitrater.

2° Il est prouvé, expérimentalement que l'allantoïne ne peut en aucun cas influencer, le développement d'une cellule cancéreuse.

3° Cette substance est dépourvue de toxicité.

4° Elle peut être utilisée soit en solution, soit en onguent.

5° Son application est indolore. Incorporée à un excipient soluble à l'eau, dans les proportions de 0 gr. 295 %, elle permet de réaliser des pansements non adhérents dont le renouvellement ne risque pas de traumatiser les bourgeons charnus et de faire saigner la plaie.

6° L'allantoïne est dépourvue d'action antiseptique. En conséquence, sur une plaie infectée telle qu'un ulcère variqueux, il importe de commencer le traitement par une application de topiques antimicrobiens (lotions, poudres, pommades). Après quoi l'allantoïne pourra manifester pleinement son action cicatrisante.

7° Dans ces conditions son emploi nous a donné des résultats constants dans le traitement des plaies atones et anciennes, telles que les brûlures, les ulcères variqueux, les plaies chirurgicales tardant à se cicatriser, les escarres, les crevasses du sein.

Vu
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu
Le Président de la Thèse :
GOUGEROT

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris
G. GIDEL

INDEX BIBLIOGRAPHIQUE

- ANDRE (M.-G.). — *Thèse de Paris 1939. Quelques applications dermiques de l'Insuline.*
Revue Générale Deutsche Medizinische Wochenschrift. -
10 janvier 1941. Les Onguents à base d'hormones et de vitamines.
- HERVET. — *Thèse de Paris 1939. Traitement des brûlures.*
- BIANCANI (E. et H.). — Les infra-rouges en dermatologie. (*Revue française de Dermatologie et de Vénérologie.* Mai 1929).
- FORGUE. — Précis de pathologie externe, 10^e édition.
- NEUBERG. — « L'urine ». Berlin 1911, Volume I, page 646.
- BRAHM. — Manuel de Biochimie d'Abderhalden, Volume IV. Berlin 1911, page 115.
- FODOR. — Manuel de Biochimie d'Abderhalden, Volume IX. Supplément Berlin 1915, page 322.
- HOPPE, SEYLER. — Manuel de chimie analytique physiologique et pathologique, 9^e édition Berlin 1924, page 154.
- BUVINA et VAUQUELIN. — *Annales de Chimie* (1), 33, page 275.

- LASSAIGUE. — *Annales de chimie* (2) 17, page 295.
- SALKOWSKI. — H, 42, page 219.
- WOHLER. — *Liebig's Annalen der chimie.* 70, page 229.
- SALKOWSKI. — (Berichte 11, page 500).
- WIECHOWSKI. — B. Ph. P. 11, page 112.
- BORISSOW. — H. 19, page 502.
- POHL. — Arc. Pth. 48, pages 372 et 374.
- EPPINGER. — (B. Ph. P. 6, page 500).
- SALKOWSKI. — (Berichte 9, page 721).
- MINKOWSKI. — (Arc. Pth. 41, pages 393 et 404).
- SALKOWSKI. — (Chemisches Central Blatt 1899, I page 298).
- WIECHOWSKI. — (B. P. P. 11, page 112 et Bioz. 19. 37).
- LIPPMANN. — (Berichte 29, page 2652).
- SCURTI, PERCIABOSCO. — G. 36, II, page 628).
- RICHARDSON, CRAMPTON. — (Berichte 19, page 1181).
- SCHULZE, BARBIERI. — J pr (2), 25 page 147.
- SCHULZE, BOSSHARD. — (H 9, pages 425 et 427).
- WIECHOWSKI. — (Wiener H 63, page 287).
- MIUKOWSKI. — (Ar. Pth. 41, page 399).
- LUZZATO. — (H. 38, page 540).
- SCHIFF. — (Berichte 10, page 774).
- THITHERLEY, COPPIN. — (Pharm. J. (4), 34. 92).
- THITHERLEY, COPPIN. — (C. 1912. I., page 732).
- WOGL. — (Chemisches central Blatt 1918, II, 36).
- DE PLATO. — (Chemisches central Blatt 1910, I, 1622).
- STIEGER. — (H. 86, 268).

AGUHLON, THOMAS. — (Bulletin Soc. chimie (4), II, 70, 73).

THOMAS. — (Bulletin Soc. chimie (4), II, 798).

FLUTON, WIKS. — (Chemisches Central Blatt 1911, I, page 809).

ROBINSON (W.-W.). — Stimulation de guérison dans les plaies non guérissables par l'allantoïne se trouvant « in maggot secretions ». (*J. Bone and Joint Surg.*, n° 17, avril 35, p. 267).

ROBINSON (W.). — L'allantoïne, stimulant de la guérison des plaies chroniques. (*J. Parasitol.*, n° 21, Oct. 35, p. 354).

BETHUNE (N.). — Thérapeutique par l'allantoïne dans les lésions suppurées tuberculeuses et non tuberculeuses de la plèvre. — 8 cas. (*J. Thoracic Surg.* n° 5, fév. 36, p. 322).

TEJERINA FOTHERINGHAM (W.). — Allantoïne. — Thérapeutique des plaies. (*Bol. y trab. de la Soc. de Chir. de Buenos-Ayres*, n° 20, 17 juin 1936, p. 410).

KAPLAN (T.). — Allantoïne. — Thérapeutique des ulcères. (*J. A. M. A.*, n° 108. — 20 mars 37 — p. 968).

GORDON (I.). — Ostéomyélite de la mâchoire. — Traitement par l'allantoïne. (*Internat J. Orthodontia.*, n° 23, Août 37, p. 840).

COMUNALE (A.-R.). — Ostéomyélite. — Usage de l'allantoïne synthétique chimiquement pure. (*J. of the Med. Soc. New-Jersey*, n° 34, Oct. 37, p. 619).

CHU (H.-J.). — Influence de l'allantoïne sur la croissance

des cellules épithéliales du poulet. (*Proc. Soc. Exper. Biol. Med.*, n° 38, Févr. 38, p. 99).

Rapport préliminaire du Conseil de Pharmacie et Chimie. — *Journal Med. Amer. Ass.*, n° 110 — 12 mars 38, p. 813.

SALZMANN (H.-A.) et GOLSTEIN (L.). — Traitement de plaies cutanées suppurantes et d'ulcérations avec l'huile de foie de morue et l'allantoïne (codalltoïn). (*Am. Journal Surg.*, n° 40, Juin 38, p. 529).
